



TITLE:

持続的ないし間歇的脳選択灌流冷却法による bloodless craniotomy の実験的研究：特に後出血の検討および微細循環の改善について

AUTHOR(S):

高瀬, 卓郎

CITATION:

高瀬, 卓郎. 持続的ないし間歇的脳選択灌流冷却法による bloodless craniotomy の実験的研究：特に後出血の検討および微細循環の改善について. 日本外科宝函 1966, 35(3): 468-488

ISSUE DATE:

1966-05-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/207309>

RIGHT:

持続的ないし間歇的脳選択灌流冷却法による bloodless craniotomy の実験的研究

—特に後出血の検討および微細循環の改善について—

京都大学医学部脳神経外科学教室（指導：半田 肇教授）

高 瀬 卓 郎

〔原稿受付：昭和41年3月10日〕

Experimental Studies on Selective Brain Cooling in Dogs

—Especially on Bleeding Tendencies and Improvement of Microcirculation—

by

TAKURO TAKASE

From the Neurosurgical Division, Kyoto University Medical School

(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

Satisfactory control of hemorrhage during intracranial operations has always been problematical. Several devices have been developed for this purpose, such as surface cooling, profound hypothermia by means of blood cooling, selective brain cooling, etc. While these methods often have been of help, they have inherent limitations in terms of time, or sometimes result in severe damage of the brain, for they need a total circulatory arrest or temporary occlusions of the main arteries feeding the brain.

The purpose of the present study was to find an ideal method which could be used as a method of bloodless craniotomy without time limitation or any irreversible cerebral damage.

Reviewing many kinds of the procedures reported so far, the carotico-carotid shunt perfusion, which was used in cardiac surgery by PARKINS et al. (1954), KIMOTO et al. (1955) and in neurosurgery by LOUGHEED (1955) and others, was thought to be widely applicable for our purposes. Thus, using dogs as experimental animals, the prerequisites of carotico-carotid shunt (A-A shunt) perfusion for the clinical use in maintaining 15-23°C of brain temperature for at least 30 minutes were pursued (Fig. 1), and the following parameters were examined throughout all stages of the procedures: the perfusion rate, perfusion pressure, leakage, brain temperature, blood pressure, the temperature of the cooled blood, and especially hemorrhagic tendencies.

The following results were obtained.

1. Conventional A-A shunt method:

1) The circuit consists of a heat exchanger, pump and bubble trap without oxygenator. The circuit was primed with 200 ml. of the normal saline, and the blood derived

away from the unilateral common carotid artery was pumped through the heat exchanger into the distal part of the ipsilateral common carotid artery.

With a perfusion rate of 8 ml/kg/min and a perfusion pressure of 5-10 mmHg above the systemic blood pressure, the temperature of the brain reached 15-23°C on the perfused side within 17.6 minutes on the average. The temperature of the contralateral cerebral hemisphere was higher than the perfused side by less than 5°C. The lowest temperatures in the esophagus and the rectum were 28.5°C and 29.5°C, respectively.

Throughout all stages of the procedures, slight increase in the bleeding tendency was observed. The hemorrhagic tendencies seemed mainly due to an increase in fibrinolytic activity (Fig. 6), and the decrease in the fibrinogen levels and platelet counts (Fig. 5, 10).

However, such changes were considered to be negligible for the clinical purposes.

2) Only 5 out of 18 dogs in this group survived the procedures. Such a poor result was supposed to be ascribed not to the hemorrhagic tendencies but to the intravascular clotting in the cerebral vessels. Thus, the following method was attempted.

2. Conventional A-A shunt method combined with fibrinolytic enzymes:

1) The predictive dose tests were made in normal 7 dogs to determine the amount of the streptokinase which was necessary to inactivate all the circulating antibody and to maintain a certain level of free circulating streptokinase. As shown in Table 3, 30-40 units of streptokinase was required to produce a lysis of 1 ml. of the homologous blood clot within approximately 20 minutes (20 minutes test end point).

Therefore, such an amount of streptokinase was used in the ordinary A-A shunt procedures in addition, and the determination of parameters described above were repeated.

2) By this procedure, 6 out of 7 dogs survived. The high survival rate was assumed to be due to the improvement of microcirculation in the brain.

However, the degree of hemorrhagic tendencies was higher than in the former group, which being evidently against our purpose of the bloodless craniotomy. At any rate, this study confirmed that the A-A shunt procedures might be applicable, if microcirculation was correctly maintained.

3. The revised method for improvement of microcirculation in ordinary A-A shunt procedure:

1) The following points were revised.

(a) Before starting the perfusion, systemic blood was diluted to 75 to 85% of the original hematocrit values with normal saline.

(b) Low flow perfusion (1-3 ml/kg/min) was used during the maintenance period of hypothermia. Perfusion was performed either intermittently or continuously, according to the alteration of the cerebral oxygen availabilities measured continuously on the cerebral cortex as an indicator of cerebral anoxia (Aoyagi, 1966).

(c) When the cerebral circulatory arrest was performed in ordinary A-A shunt, the cerebral blood was displaced with ca. 150 ml. of the normal saline.

2) Seven out of 9 dogs subjected to the revised procedure survived successfully without any irreversible cerebral damages.

Determinations of the clotting and fibrinolytic factors revealed the changes similar to those in the first group, and the postoperative bleeding tendency was negligible.

It is concluded that the A-A shunt might be applicable as a method of bloodless craniotomy even in the clinical neurosurgical cases.

緒 言

脳神経外科手術に於いて、最も問題になるものの一つは出血の control である。若し出血を任意に control 出来、bloodless craniotomy 乃至 craniotomy under controlled bleeding が出来れば理想的である。

anoxia に対して最も敏感な脳に irreversible な変化をのこすことなく、脳血流の停止を望むならば、低体温法を併用しなければならない。低体温法は、従来は主に、全身の surface cooling による moderate hypothermia が用いられて来たが、この方法では、心室細動の危険性から全身体温は29°C以下には下げ得ず、この温度では脳は ischemia に対して10~15分しか耐え得ない。従つて本法では充分に安全な出血の control は不可能である。

bloodless craniotomy 乃至は craniotomy under controlled bleeding を行なうためには、更に長時間(30分以上)脳血流を停止することが望ましい。そのためには、脳温を持続的により低温に下げねばならない。その試みの一つとして、体外循環・低体温法により心停止下に開頭術を行なう方法が試みられているが、この方法は操作が煩雑であり、侵襲も大きく、且つ時間的制約がある。

これらの欠点は何れも、心停止とか脳血流遮断を固守することにあると考えられる。そこで我々は、操作が比較的簡単で、しかも持続的又は間歇的に低流量で流し、時間的制約なくいわゆる bloodless craniotomy を行なうことを目的として、Parkins⁽⁴⁵⁾、木本⁽³²⁾⁽³³⁾らにより開心術に於いて、また Loughheed⁽³⁸⁾により脳外科に於いて用いられた選択的脳灌流冷却法を用いることを試みた。

しかし、この選択的脳灌流冷却法でも、他の体外循環(人工心肺)を用いた場合や低体温法を行なつた場合⁽¹⁾⁽¹¹⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾と同じく、いわゆる後出血が問題になると云われる⁽²⁴⁾。が、果してどうなのか、後出血の危険性があるとすれば、それはどの因子に異常を来たす為なのか、またその対策はどうすべきか、という点を中心に犬を用いて検討した。

第1章 持続的乃至間歇的脳選択灌流冷却法の実験的研究

脳神経外科手術に於いて、bloodless craniotomy を行なう場合には、先ず本法は、手術に対してはあくまで補助的手段であるということを念頭に置かねばならない。即ち全身的侵襲はなるべく少くし、しかも術中術後、低体温法そのものによる副作用は極力避けねばならない。この意味で、脳冷却温度は、理論的には、温度が低いほど脳組織代謝は低下し酸素消費も減少せしめることができ、より長時間の循環停止に耐えられるが、副作用の点から考えると、血液冷却法では脳温を大体12°C以下に維持することは有害であるとの報告が多い⁽²⁰⁾⁽⁴⁵⁾。そこで本実験では、必要十分な目的脳温を15~23°C。換言すれば、脳消失温度域でしかも可及的軽度の脳冷却につとめ、教室の青柳の報告する如く、脳anoxiaの指標として polarograph による脳局所酸素分圧測定法を用い、完全な脳血流遮断を固守することなく、上述の必要脳温を維持すべく、低温維持期間には持続的乃至間歇的低流量脳灌流冷却法を用いて研究した。

第1節 実験方法

10kg前後(6~16kg)の雑種成犬を用い、Nembutal 20~30mg/kgで麻酔をかけ、気管内チューブを挿入して気道を確保する。頸部正中切開により、両側総頸動脈及び椎骨動脈を露出する。両側側頭部にpolarograph測定用電極及び脳温測定用 thermister 挿入のため burr hole をあける。cooling set、検査器具等として次のものを準備する。

1) ポンプ: 最初は人工腎臓用のsigma motor pump、次いで小型 rotary type のもの、更に小型人工心肺(rotary type, MERA製)を使用。

2) 回路: 総頸動脈より上記ポンプで導いた血液を、熱交換器で冷却し同側総頸動脈より流入させる。oxygenator は用いず、この回路のうち熱交換器の部分は glass coilに silicone coating したもの、又は silicone tube 或いは vinyl tube を使用、回路の他の部分は

vinyl tube を用いた。その他 bubble trap, connector 等ガラス製のは勿論 silicone coating した。回路全体の容量は200~240ml でこの中にはヘパリンを2~3 mg/100mlの割合に混ぜた生理的食塩水を満たす。

3) thermisters: 脳(表面から約1 cm), 食道, 直腸に直接挿入, また流入血液温も測定。

4) polarograph 測定のため Clark の enclosed type の電極を脳表面に置く。

5) 熱交換器: 容器に氷水を入れ, この中に上記コイルを浸す。

6) 血圧: 股動脈圧を測定。

7) 流入圧力計: inflow tube 内の圧 (line pressure) を直接測定。

この回路の outlet, inlet tube を左総頸動脈に挿入し, 他の3血管(右総頸動脈, 両側椎骨動脈)には紐を通して, すぐ血流遮断ができるようにしておく。脳・食道・直腸および inlet tube にそれぞれ thermister を入れる。inlet tube の途中から圧力計に連絡, 股動脈に polyethylene tube を挿入し, これを血圧計につなぐ(図1)。

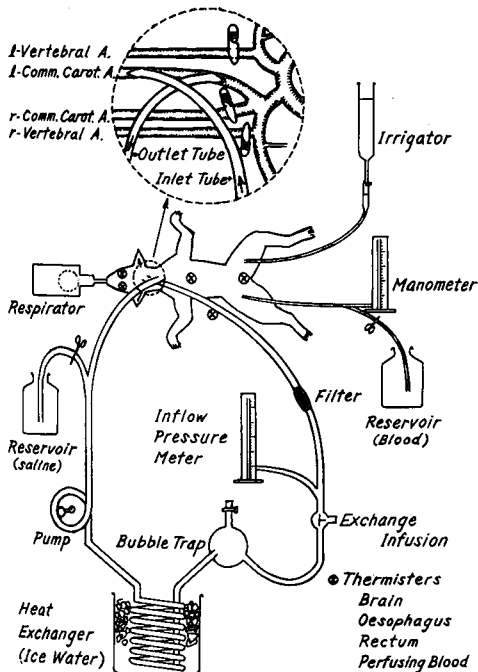


図1 灌流方法模式図

以上の準備のもとに冷却を開始する。冷却期・目的脳温維持期・復温期に於いて, 次の諸点に注意する。

A. 冷却期

イ) 回路内は2~3 mg/100ml の割合にヘパリンを入れた生食で prime し, 熱交換器のコイルは脳温下降にあわせ少しずつ氷水中に入れてゆく(後述)。全身には2 mg/kgのヘパリンを静注する。

ロ) 灌流開始1~1.5分後, 反対側総頸動脈, 両側椎骨動脈の血流を遮断する。

ハ) 脳温23~26°Cで呼吸が停止するので, その後は respirator で調節呼吸を行なう。

ニ) 流入圧は放置すれば冷却の初期には200~300mm Hgにも上昇する場合があるので, この点に注意しながら, 全身血圧よりやや高い程度に保つ。

ホ) 血圧は, 対側総頸動脈・両側椎骨動脈の血流遮断後, 一過性に上昇する場合もあるが, 脳温低下と共に下降する。血圧はなるべく40~60mmHgに保つように努める。

ヘ) 灌流中, 血圧を一定に保つのは難かしく, 一時的に15~20mmHg位にまで低下する場合がある。この時は当然, 総頸動脈からポンプに吸入する血液量が減少し, 従つて流量が減り冷却速度がおちる。この場合は輸血とか昇圧剤を用いるより, reservoir から生食を吸い上げて灌流する方が, 脳冷却をものはやめ, 血圧上昇にも役立つ。

ト) 食道及び直腸温の低下は, 脳冷却に要する時間にも関係し, 一般に冷却時間が長い程食道・直腸温の下降も著しいが, 決して29°C以下にならないよう注意する。しかも, 血流遮断解除後, 食道・直腸温は逆に1.5~2.5°C低下することも念頭におく必要がある。

チ) 冷却所要時間: 15~20分で目的脳温に達するようにする。

リ) 灌流側と非灌流側の脳温の間には3.5~5°Cの差があるので, 灌流側脳温は15~20°Cに冷却するようにする。

B. 低温維持期間

この時期に於いては, 脳温を15~23°Cに30分間, 脳に irreversible の anoxic damage をきたすことなく保持することを目標とした。犬では側副血行が多いので, たとえ両側の総頸動脈を閉塞しても, 脳温上昇の傾向がみられる場合とか, また稀ではあるが, 脳温のみ上昇し, 脳酸素分圧上昇がこれに伴わない場合 (paradoxical rewarming—青柳) 等がある。脳温上昇そのものを防ぐために, 全身血圧を40~60mmHgに保持する必要があるが, これのみでも目的を達せない場合が多い。従つて, 単に両側総頸動脈・椎骨動脈の血流遮断と

か、低血圧併用のみにとられず、脳温上昇および青柳の報告する如く polarograph 測定による脳組織酸素 availability を示標にしながら、間歇的乃至持続的に低流量（1～3 ml/kg/min）で脳冷却を適時行なう。

C. 復温期

イ) 血流遮断解除後、回路内に残った血液を輸血する。

ロ) 総頸動脈に挿入した tube を抜去したあと、対ヘパリン 1:1.5 の割合のプロタミンを 5% 糖液で稀釈して点滴静注する。

ハ) かくして脳温、血圧は上昇し、瞳孔は縮小、自発呼吸が再現し、眼瞼反射等を認め、更に四肢の動きを認めるようになる。この時期までの時間は症例により可成りの差があり、一般に早く復温する例のほうが術後の回復がよいが、時に、稀ではあるが、上述の如く paradoxical rewarming を来す例もあるので、あくまで polarograph を参考にしながら、徐々に復温せざるを得ない場合もある。

第2節 後出血の検討

低体温、人工心肺使用時の後出血の検討については、既に多くの論文が発表されている。本法は、所謂脳の局所灌流である選択的脳灌流冷却法の変法であるので、人工心肺の場合とは若干趣きを異にすると考えられる。しかし林²⁸⁾はこの選択的脳灌流冷却法自体に就いても、後出血の危険性があるため、臨床上使用するには尚検討を要すると述べている。

そこで先ず、本法の場合の後出血を検討するため、(1) 麻酔直後、(2) 冷却前、(3) 目的脳温到達（冷却）時、(4) 復温開始時、(5) その後30～60分間隔の各時期に於いて次の項目に就いて検討した。

1. 血液凝固全過程：全血凝固時間（Lee-White）。
2. 凝固第1相：プロトロンビン消費試験。
3. 凝固第2相：プロトロンビン時間（Quick 一段法）。
4. 凝固第3相：フィブリノーゲン値（チロジン法）。
5. 第4相（線維素溶解現象、以下線溶と略す）：Euglobulin 溶解時間、Fibrin 平板法、Fibrinogenolysis。
6. Thrombelastograph（以下T.E.G.と略す）
7. 血小板数：直接法。
8. ヘマトクリット値。
9. トロンビン時間。

第3節 実験結果

I 持続的乃至間歇的脳灌流冷却法

上記の方法で、冷却側脳温を15～23℃に、少くとも30分間維持すべく、18例に就いて実験を行なった。脳温、冷却時間、食道温、直腸温等は表1に示す如くである。

1) 目的脳温到達までの冷却所要時間は、最長76分、最短12分で、ただ1例76分を要したのはかけ離れているのでこれを除外すると、平均27.2分である。

2) また灌流側脳温が20℃に達するまでの冷却所要時間は最長36分、最短8分、平均17.6分である。

3) 保持した目的脳温は、平均16.7～22.5℃で、その保持時間は最長56分、最短21分、平均39.1分である。

4) 最低食道温は、最高33.4℃、最低26.3℃、平均28.5℃である。

5) 最低直腸温は、最高33.7℃、最低25.4℃で平均29.5℃である。

6) 目的脳温保持期間中の血圧は最高160mmHg、最低15mmHg、平均61mmHgである。その1例は図2の如くである。

II 後出血

1) 全血凝固時間（図3、8例）1例では術後1分延長し、3例では変化なく、2例は1分短縮し、あとの2例ではそれぞれ3分、2分30秒短縮している。

2) プロトロンビン消費試験（5例）、冷却後及び復温後、何れも血清プロトロンビン時間が3分以上なので、この過程でプロトロンビンは殆んど完全に消費され、ほぼ0%と見なし得る。

3) プロトロンビン時間（図4、7例）、灌流中止直後、術直術より凡そ0.2～1.5秒延長し、復温後には更に同じ程度延長している。

4) フィブリノーゲン値（図5、8例）、灌流終了直後、術前値の平均75%まで全例減少するが、その後徐々に増加し、復温後には術前値のおよそ90%まで回復している。

5) 線溶：Euglobulin 溶解時間。フィブリン平板法（図6、7）、手術及び灌流によって、線溶能は亢進するが、復温後かなり速かに術前値に復す。

6) T.E.G.（図8、5例）、灌流終了後“r”、“r+k”は術前より延長し、“ma”は概して減少、“T”は若干延長している。

7) Fibrinogenolysis（図9、4例）、何れも復温開始と共に略々術前値に復し、以後減少の傾向を示す。

8) 血小板数（図10、5例）、冷却直後術前値の約60%まで減少するが、復温後は術前値にもどる。

9) ヘマトクリット値（図11、5例）灌流中は術前の

表1 実験成績

番号	体重 (kg)	性	灌流側脳温20℃までの所要時間 (分)	脳温低下により灌流を中止するまでの冷却所要時間 (分)	保持した目的脳温 (灌流側) (°C)	左記脳温保持時間 (分)	最低食道温 (°C)	最低直腸温 (°C)	灌流前の全身血圧 (mmHg)	目的脳温保持期間全身血圧 (平均) (mmHg)	血圧最低値 (mmHg)
1	13.2	♂	24	28	18.8~22.9	22	26.4	28.3	—	—	—
2	9.0	♂	8	12	17.6~22.4	37	29.6	33.6	—	—	—
3	10.0	♀	17	20+2	19.2~22.3	42	32.3	—	—	—	—
4	7.8	♀	20	30	21.2~23.0	30	—	32.5	—	—	—
5	10.0	♂	5+8	12+14	16.2~22.0	30	29.0	30.8	130	—	40
6	7.0	♂	8	26	15.7~23.0	48	28.7	29.8	130	44	25
7	11.0	♂	20	27	16.4~23.0	22	26.3	28.8	—	—	—
8	7.5	♀	8	12+5	15.7~22.7	37	27.7	28.4	160	120	35
9	17.0	♂	36	76	19.0~22.3	56	28.8	29.3	145	50	25
10	9.5	♂	12	18	16.4~22.7	46	28.4	29.5	—	—	—
11	10.0	♀	21	41	16.2~21.0	52	27.4	28.3	140	27	15
12	7.5	♀	16	48	15.9~23.0	49	26.7	27.8	145	74	65
13	9.1	♀	15	22	14.7~22.9	37	31.1	32.1	130	73	30
14	8.4	♀	20	32	16.1~22.2	48	28.0	28.5	100	29	25
15	5.7	♂	31	35	16.0~22.0	21	33.4	33.7	95	45	45
16	9.1	♂	18	32	16.2~22.7	45	26.3	27.2	150	145	60
17	8.0	♂	12	18+3	15.2~22.6	31	26.9	25.4	140	40	20
18	8.0	♀	18	25	14.8~22.5	50	26.9	28.3	100	28	25
平均値	範囲		8~36	12~48	16.7~22.5	21~56	26.3~33.4	25.4~33.7	130	61	34.2
	平均値		17.6	27.2*	39.1	28.5	29.5				

* No. 9を除く

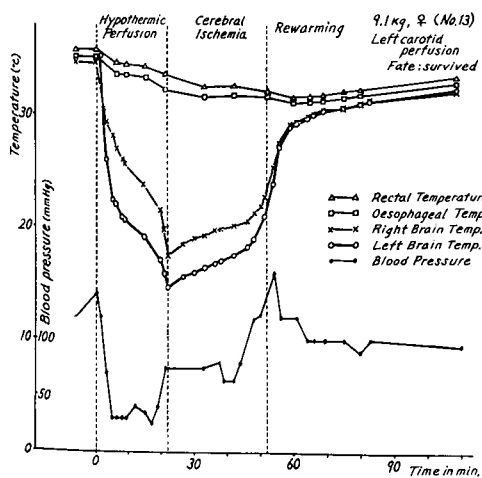


図2 この例は脳低温維持期間に血圧が少し高く復温が早い

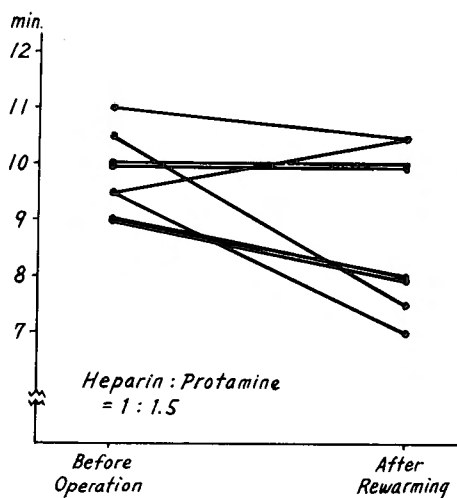


図3 凝固時間 (Lee & White)

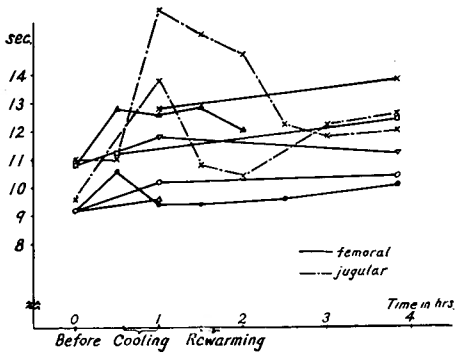


図4 プロトロンビン時間

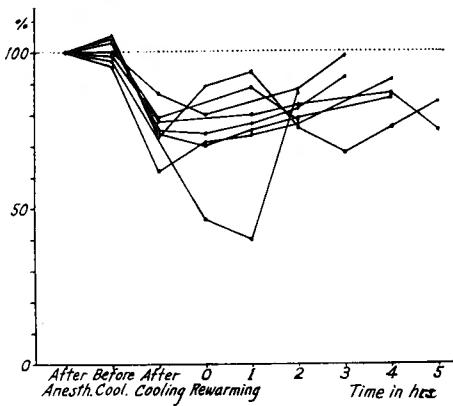


図5 フィブリノーゲン値

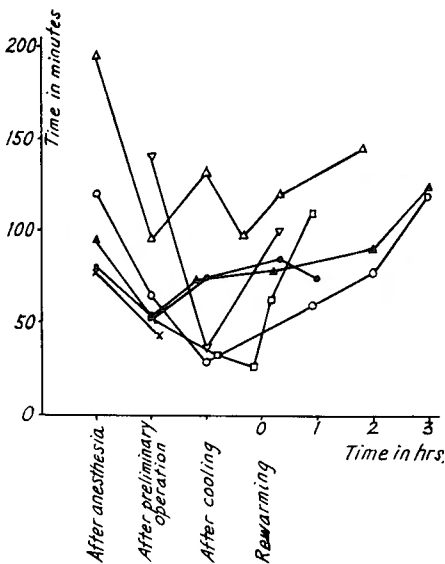


図6 Euglobulin 溶解時間

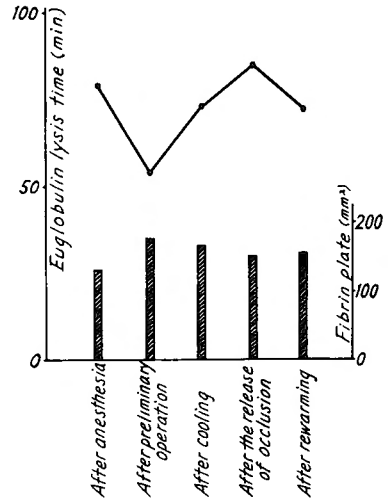


図7 Euglobulin 溶解時間と
フィブリン平板法の関係

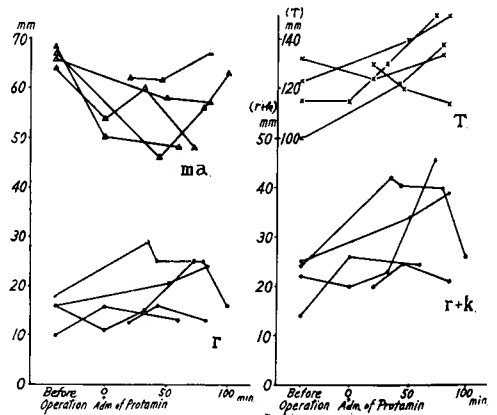


図8 T. E. G.

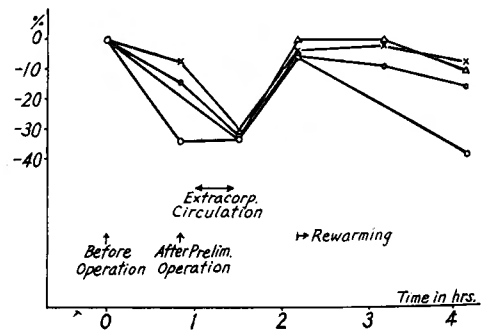


図9 線維素原溶解

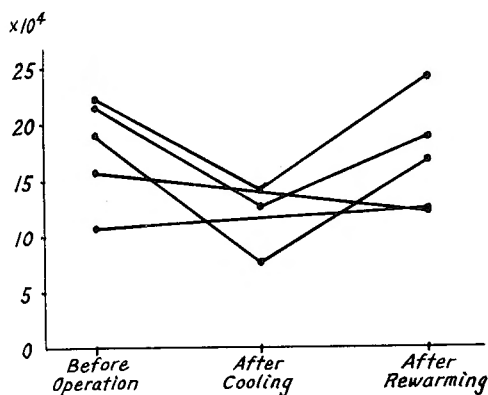


図10 血小板数

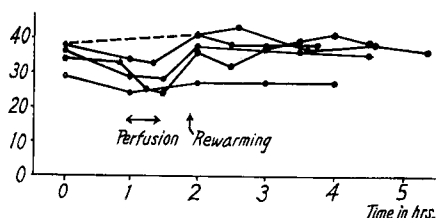


図11 ヘマトクリット値

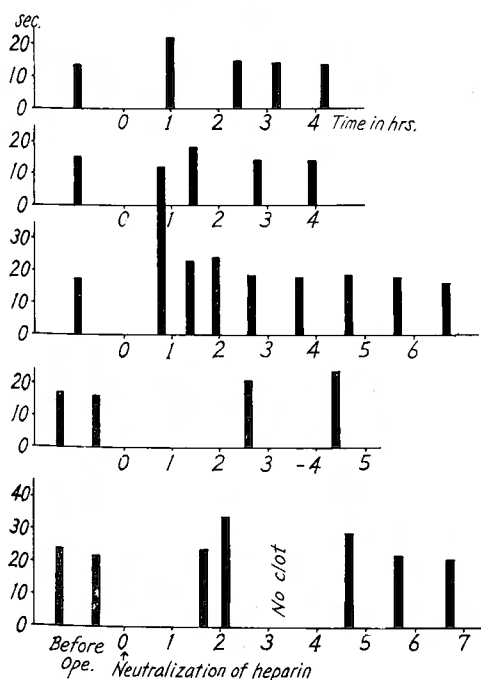


図12 トロンビン時間

71~83%に減少するが、血流遮断解除後術前値に復す。

10) トロンビン時間 (図12, 5例). ヘパリン:プロタミン = 1:1.5で中和後、術前値と殆んど差はない。

第4節 考 察

I. 持続的乃至間歇的脳選択灌流冷却法

1) Leakage: 犬を用いて、脳温を15~23°Cに30分間保持することを目標にして、選択的脳灌流冷却法を施行する場合には、先ず、全身循環から脳循環へ、及び脳循環から全身循環への leakage の問題を検討する必要がある。

先ず、全身から脳循環への leakage に就いては、例えば Marshall は4~5対の肋間動脈、両側内胸動脈、腕頭動脈、左鎖骨下動脈を結紮し、右総頸動脈にT字管を挿入して、両側総頸動脈、右椎骨動脈から灌流する方法を用いている。この方法では、一側総頸動脈のみから灌流する場合より、脳全体が平等に冷え、また1本だけから灌流する場合にみられる如く、流量を増やそうとすれば流入圧が過度に上昇し、脳に非可逆性の変化をのこすということではなく、更に側副血行の面からみてもその影響が少いと述べている。Connolly¹²⁾は Kabat の方法を改良し、第2頸椎で椎弓切除術を行ない、両側椎骨動脈を結紮した上、cervical cuff を用い、この cuff に500~900mmHgの圧をかけている。また Smith⁵²⁾は、山羊の脳は両側頸動脈のみから血液供給を受けているので、選択的に脳冷却を行なうのに好都合であるとし、脳幹、小脳をも含めた血流遮断には、両側内乳動脈、腕頭動脈の結紮が必要であると述べている。その他、低血圧を併用する方法、或いは、積極的に血圧を下げなくても、脳温低下に伴い脳冷却そのものが心機能を抑制し、血圧低下を来たすので、leakage の問題はあまり重視しなくてよい等述べられている。本実験の場合には、上述の如く全身血圧より少し高い圧(+5~10mmHg)で灌流するので、冷却期間には問題はないと考えられる。

次いで、脳低温維持期間に於いては、積極的に血圧を下げなくても、脳温低下に伴い40~60mmHgの低血圧になるので、両側総頸動脈および両側椎骨動脈の閉塞のみで大体目的を達し得るし、また次に述べる如く low flow rate (1~3 ml/kg/min)で、血圧よりやや高い圧を灌流圧として continuous or intermittent に灌流することにより十分低温維持の目的を達し得る。

ただ本法では、脳循環から全身循環へは必ず leakage があるが、既に述べた如く食道温の低下は平均 28.5°C

まで、直腸温の低下は平均 29.5°C までであり、表面冷却時の食道・直腸温の低下と大差はない。しかし冷たい静脈血が右心へ還流することにより心臓に及ぼす影響について考慮しなければならない。Lougheed ら³⁸⁾は脳局所灌流で、左心から出る血液温を $32\sim 33^{\circ}\text{C}$ 以上に保つても6例中5例死亡したと報告し、その理由として、心臓が部分的に冷却された場合、即ち脳灌流後右心に還流する冷たい静脈血により右心が冷却された場合、冷却されていない部分は一寸した刺激で fibrillation が誘発され、また pH、電解質の変動等もその誘因となると述べている。また White⁵⁸⁾は著明な血圧の低下と心搏数の減少を認め、これは冷たい還流静脈血により洞房結節が冷却されるためと、脳冷却そのものが心臓循環系の機能を抑制するためであると考えている。しかし本実験では、Jensen ら²⁹⁾の報告と同様に fibrillation による死亡例は殆んど認めなかつた。

従つて、この leakage の問題は、本実験に関する限りあまり重視しなくてよいと考えられる。

2) 灌流量・灌流圧：A-A shunt に於ける最も困難な問題の一つである。これには種々の因子を考慮しなければならない。

まず、冷却血液の流入による脳の initial reaction としての脳血管抵抗の増加、冷却血液温、脳温及び頭蓋内圧の程度が挙げられる。Kristiansen らは $150\sim 200\text{ ml/min}$ を用い、木本は 100 ml/min (ひと)³³⁾、又は成人で約 400 ml/min 、小児で 200 ml/min ³²⁾を使用している。実験的には $5\sim 25\text{ ml/kg/min}$ が考えられているが、定説としては大体 20 ml/kg/min 以上では脳浮腫を来たと云われている。Connolly ら¹²⁾はこの場合 permanent の脳浮腫を来とし、生存率も低下し、過度の動脈内圧上昇を来すため血管破綻を来すこともあると云う。このことから Connolly らは、犬でははじめ 5 ml/kg/min に制限し、 10 ml/kg/min 以上にはしないと述べ、更に、脳損傷を避けるためには灌流圧を過度に上昇させないことがより重要であるとし、また Woodhall⁶⁰⁾も灌流量と共に、灌流圧は予後を左右する最も大きな要素であると述べている。そして Purkinje 細胞の減少は、低体温のみでなく灌流圧の上昇に原因があるとも云われている。

従つて本法では、全身血圧より少し高い圧を灌流圧とし、流量は $8\sim 10\text{ ml/kg/min}$ とした。この場合、流量を例えば 10 ml/kg/min としても、一過性ではあるが灌流圧が 200 mmHg 以上にもなる場合がある。この時は、灌流圧が適当な値に下るまで流量を減少させる。

即ち、この灌流量・灌流圧を示標に、絶えず両者を比較しながら、灌流圧を主にみて灌流条件を調整してゆく。

3) 脳温：本法では通常、灌流側脳温は約 17°C 、非灌流側脳温は約 20°C まで下降する。この両側大脳半球での $3\sim 5^{\circ}\text{C}$ の温度差は、灌流圧ないし灌流血液量によりおこるが、注意すべきは、大脳半球の部位により 7°C までの temperature gradient があるということ、更に中枢神経系を冷却する場合には、どの時期に於いても非灌流側脳温は直線的に下降するということである⁵⁾。しかしこの temperature gradient は灌流をやめると $5\sim 10$ 分で消失する。

本実験の目的は、時間的制約なく bloodless craniotomy 乃至 craniotomy under controlled bleeding を行なうことを理想にし、脳温を極度に下げないということから、目的脳温を一応 $15\sim 23^{\circ}\text{C}$ とし、この脳温を30分間保持することを目標にした為、血流の完全遮断にはとられない。即ち、この低温維持期間に側副血行によりある程度脳温が上昇するので、間歇的又は持続的に低流量($1\sim 3\text{ ml/kg/min}$)で灌流冷却することにより、上記目的を達した。なお脳温を下降させればさせる程、ischemia による脳損傷は防げるが、一方脳温を 12°C 以下にすると、脳に非可逆性の変化を来すとも云われ、また冷却速度を早くすれば心搏出量及び脈搏数は急激に減少し、血圧下降も著しくなる。

4) 全身血圧と灌流血液温：上述の如く冷却が速かに行なわれる程血圧下降は著しく、時には $15\sim 20\text{ mmHg}$ にも下降する。もつともこのような脳冷却に伴う低血圧は、主に中枢性のものであり、復温と共に元にもどり、また脈圧は十分保たれているものである。そして脳温が下降している時でも、昇圧剤や血漿増量剤によく反応し、これらの使用により血圧は上昇する。

また、この冷却速度に関しては、上記灌流量・灌流圧とは別に灌流血液温についても考慮しなければならない。即ち、灌流血液温を脳温より 10°C 以内の低い温度にすれば(即ち脳温と灌流血液温の差を 10°C 以内にすれば)血圧の過度の低下が防げると云われ、また Drake¹⁸⁾は両者間の温度差を 12°C 以内にすると述べている。しかし一方では、この温度差があまり少ないと冷却に時間を要し全身体温の低下を来すので、本実験ではこれらの点を考慮して、両者間の温度差を $10\sim 15^{\circ}\text{C}$ とし、灌流血液温を徐々に下げながら、 $40\sim 60\text{ mmHg}$ の全身血圧を保つように努めた。

II. 後出血の検討

一般的に、出血傾向を来たす原因は、(1) 血漿内血液凝固諸因子の変動によるもの、(2) 血小板数の減少によるもの、(3) 毛細血管乃至組織に由来するものに大別される。体外循環に伴う出血傾向の原因には勿論他の要素も加わつて来る。低体温・体外循環に伴う後出血の原因として、既出文献に述べられているものを列挙すれば、トロンボプラスチン生成障害、プロトロンビン値減少²⁴⁾、フィブリノーゲン減少²⁴⁾、線溶能の亢進¹⁾²²⁾²³⁾⁵⁴⁾、循環抗凝血素の増加⁵⁴⁾、血小板数の減少¹⁾²⁴⁾、更に毛細血管の透過性の増加¹⁾又は抵抗性の減弱⁵⁵⁾があり、また体外循環に直接起因するものとしては、回路の滅菌・洗浄の不完全、確実に non-wettable でない場合、長時間の灌流、大量輸血、ヘパリン中和の不完全、等が挙げられている。

本実験の場合、人工心肺等と異なり局所灌流であるため、回路も小規模であり、oxygenator を必要とせず、又灌流時間も短いことなどにより、生体(殊に血液)に及ぼす影響が少いであろうことは想像される。しかし一方、血液性状、血流動態に異常を来たす場合には、灌流領域が脳であるだけにその影響はより大きいと考えねばならない。以下検査項目の順を追って検討する。

全血凝固時間 (Lee & White) は、概して短縮の傾向を示す。しかし一方延長した例もあり、又第2, 3, 4相ともその結果は出血傾向を来たす方向に傾き、TEG の “r”, “r+k” も術後軽度延長している。この一見矛盾する値は採血時期による相違かとも考えられる。復温後の採血は、灌流終了後又はヘパリン中和後何時間とは決めず、脳温、全身体温、その他全身状態が落ち着いた時期にしたので、3~6時間と開きがある。

第1相：プロトロンビン消費試験は5例について測定したが、冷却後、復温後何れも血清プロトロンビン時間が3分以上なので、特別な考慮は要しない。

第2相 (プロトロンビン時間)、灌流後0.2~1.5秒、復温後更に同程度延長している。理論的にはプロトロンビン時間が1秒延長すれば、プロトロンビン値は可成り減少することになるが、他の論文や諸疾患時臨床例での検査結果の変動範囲などから考えて、この程度の延長が出血傾向の原因になるとは考えられない。またプロトロンビン時間は、第V, VII因子の欠乏或いはアンチトロンビンの存在でも延長するといわれるが、これらの因子について更に追究する必要はないと考える。

第3相 (フィブリノーゲン値)、冷却直後術前値の75% (平均) まで減少するが、これは量で示せば300~450mg% (Tyrosin 法) になり、この程度の減少で出血傾向はきたさない (フィブリノーゲンの減少単独で出血傾向を来たすのは150mg% 以下に減つた場合とされている)。又室温灌流の場合に就いても検討したがほぼ同じ傾向を示した。このフィブリノーゲンの減少は、回路内に折出するため、後述の線溶能の亢進するため等が考えられる。

線溶：主に T.E.G. 及び Euglobulin 塊溶解時間について検討した⁵⁶⁾。T.E.G.は血液凝固・線溶の過程及び血餅の収縮力を自動的に記録し操作が簡単で再現性があるが、一方軽度の線溶能の亢進はT.E.G.に変化を認めず、またヘパリン血そのままの場合には用をなさない。これらの欠点を補い、より正確に線溶の変化をみるには Euglobulin 塊溶解時間の測定が最適と考えられる。この2つの検査結果を併せ示した1例が図13である。又 Euglobulin 塊溶解時間とフィブリン平板法 (Euglobulin fraction 使用) の値は図7の如く逆の相関関係を示す。Euglobulin 塊溶解時間についてみると

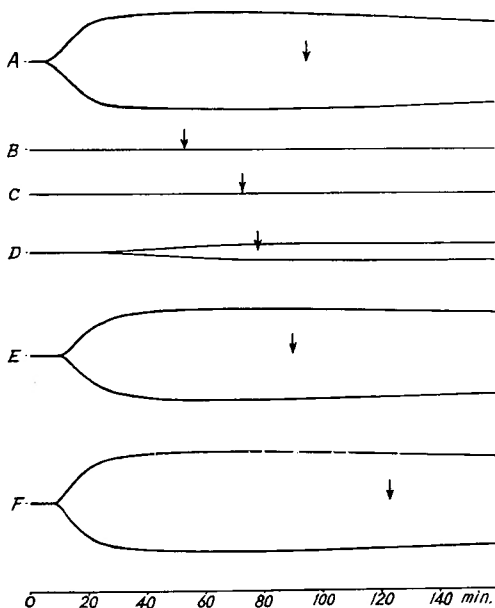


図13 T.E.G. と Euglobulin 溶解時間 (↓印)
A. 術前, B. 灌流直前, C. 灌流冷却直後, D. ヘパリン中和後20分, E. 同110分, F. 同180分。T.E.G.に出なくても、Euglobulin 溶解時間に線溶能の亢進を認める。

(図6), 個体差が大きい線溶能の亢進は明らかに認められ, そして術後可成り速かに正常範囲内に復する。T.E.G.の結果は軽度の凝固能の低下を認めるが, 線溶の変化はこれでは殆んど認められない(図8)。体外循環低温施行時の出血傾向の原因を線溶能の亢進に求めた論文もあり¹⁾²²⁾²³⁾⁵⁴⁾, 又その対策として Ipsilon (ϵ -amino-caproic acid) の使用をすすめる意見もあるが¹⁾¹³⁾, 本実験の場合は, いわゆる fibrinolytic hemorrhage を来たすほど高度の線溶能の亢進とは認めない。

血小板数: 犬の場合は舌から採血した。しかるに, 冷却後は頸部脳血管の血流遮断及び血圧低下のため, 舌を切つても採血出来ない場合がある。冷却後の減少は著しいが, 復温後速かに術前値に復している。血小板数減少の原因については, 回路での機械的破壊が第一に挙げられ, 更に回路内への附着, 肝脾への sequestration 等が述べられ, またヘパリンによる血小板塊形成をその理由とする意見もあるが, 術後回復の早いことは後2者が血小板数減少の主な原因かと考えられる。

この様に個々の因子についてみれば, それぞれの変動だけで出血傾向を来たすとは考え難いが, これらの変動のいくつかが重なった場合, 出血傾向を来たさないかと云うことが考えられる。上記検査結果からみて出血傾向を来たすとするれば, それは冷却終了時から復温期前半にかけてである。この内冷却終了まではヘパリンを使用しており, ヘパリン単独の作用を上廻る出血傾向の有無を数値で示し比較検討することは困難であるが, 若干の出血傾向の増加は否めない。また一般的に後出血の危険性が考えられているのは主に復温期である。この時期には前節検査結果の内, 第3, 4相の値は次第に正常値に復しつつあり, プロトロンビン時間, Fibrinogenolysis は生理的範囲内ではあるが, 術前値に復していない。そしてT.E.G.により全体として見た場合も, r , $r+k$ は軽度延長し ma は減少の傾向を示している(図8)。臨床的には, ヘパリン中和後も軽度ながら oozing の傾向をのこし, 手術創閉鎖後血腫を認めた例もあった。

以上要約すれば, 軽度の出血傾向は否定し得ないが, 後出血の危険性という程ではなく, 临床上十分使用し得ると考える。

しかし次の諸点は十分念頭におく必要がある。即ち, 先ず回路の滅菌・洗浄を確実にしない, 内面を平滑にし(血流停滞・渦流防止), 確実に non wettable

とすること, 手術創の止血を確実にすること。又本章序言に記した如く, 本法は脳冷却に対してはあくまで補助的手段であるから, 侵襲は出来るだけ少く, 必要最小限度にとどめることが大切である。

かくて後出血の危険性は否定し得たが, しかしこれで血液凝固・線溶をも含めた血液性状の問題が解決したとは考え難い。局所灌流を受ける脳循環血液と, 全身(首から下)の血液とは, 血液性状・血流動態に於いて当然差があると考えなければならない。上記検査結果では, 頸静脈血の場合, プロトロンビン時間が灌流直後可成り延長し(図4), T.E.G. では r , $r+k$ が股静脈血のそれより延長, ma は減少している(図14)。フィブリノーゲン値は股静脈血の値と大差ない傾向を示し, Lee-White は復温後短縮している。

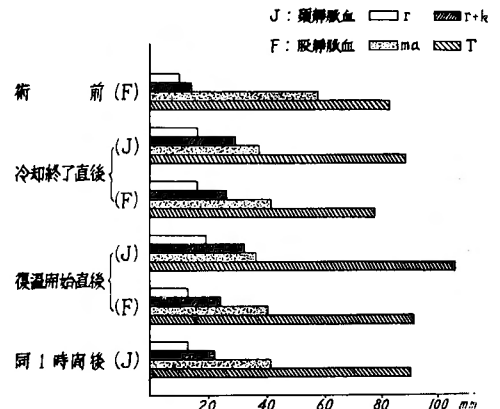


図14 頸静脈血と股静脈血のTEGに於ける比較

一方, 上記18例の予後についてみると, 長期(1週間以上)生存は5例, 呼吸・痛覚反射・眼瞼反射・瞳孔対光反射等は出現したが24時間以内に死亡したのが6例, 自発呼吸は認めたが昏睡のまま諸反射の出現を認めず死亡したのが7例という状態である。灌流量及び圧, 冷却温度勾配, 血流遮断時間及びそれと脳温との関係, 最低脳・食道・直腸温, 血圧, 脈搏等何れをみても, 生存例と死亡例との間にはつきりした差異は認められない。またその他心臓, 肺, 腎等に起因する死因も, 少くとも主役をなしたと思われるものは除外し得る。更に, 冷却を行わず室温灌流(30分)のみを行なった場合及び冷却後血流停止を行なわなかった場合の生存率は夫々2/4, 4/5であり(前者は実験初期のもので技術的問題もある), また冷却後 leakage のため血流遮断, 低温維持が行なえず, 復温が早かつた6例のうち生存したのは4例である。このことは, 血液冷却超

低体温法に於いて血流遮断を行なうことが、何らかの形で脳損傷を生ぜしめるのではないかと考えられる。

第2章 線維素溶解能活性化の併用

第1節 小 序

血液凝固過程は大きく4つの相に分けられ、このうち第1～3相は凝固（フィブリン形成）第4相は線溶（フィブリン溶解）とされており、線溶系で出来た Plasmin (Fibrinolysin) は凝固第3相で出来た Fibrin (insoluble) を soluble split product に変える。この線溶系の反応は凝固の1～3相と類似した経過を示し、凝固系とは別に、これと対比する立場に於いて見るのが妥当である。そしてこの凝固線溶の両系は夫々各相に促進及び抑制因子があり、各相内で、又両系間で、相反する2つの反応が一定の動的平衡状態を保ち、血液の正常な流動性を保持している。何らかの原因でこの平衡が破れると、血栓形成或いは出血傾向を来すようになる。

本実験の場合、ヘパリンを使用し、凝固2,3相は出血傾向を来す方向に傾き、血小板数も減少し、且つ線溶能も亢進している。この線溶能の亢進は、或る程度はその必要性のためであろうと考えた。即ち、灌流領域の血管内に微細血栓形成乃至それに類似した状態が生じ、これに対する生体の防御反応として線溶能が亢進するものと考えた。

一方 Crowell & Smith¹⁵⁾は、血流停止時間と脳障害について検討し、対照の15例で10～15分間血流を停止した場合1例しか生存しなかつたが、Streptokinase(以下S.K.と略す)で線溶能を活性化させた場合、10分および15分間の循環停止で夫々7例中6例生存したと報告している。そこで、これらの点を併せて考えて、本実験に於いて線溶能を更に亢進させることを試みた。

第2節 予 備 実 験

線溶能を亢進させて血栓溶解を試みる場合(1) S.K. (これは proactivator を activator に変える段階に作用するとされている) を静注することにより、血栓内に activator を拡散させ、これが血栓内の plasminogen を活性化して plasmin に変えることにより血栓を溶解する (internal thrombolysis), (2) plasmin 静注により、これを直接血栓のフィブリン網に作用させて血栓を溶解する (external thrombolysis) の二つの場合があるが、本実験では S.K. 静注を用いた。

S.K. 使用に先立ちその使用量を決めなければならない。吉田⁶²⁾によれば、血栓溶解に用いる場合、血液1mlに対してS.K. 30～40単位、人血漿0.005mlとし、これに全血量を乗じた値を initial dose (I. D.) として、以後 1/2 I. D. を1時間間隔で3～4回持続点滴し(全量略々3 I. D.), これを Small Dosage と呼んでいる。本実験の場合には、既に出来た血栓を溶解させるというよりは、むしろ予防的意味に使用するのが目的であるから、その用量も当然少いはずである。Dose test を表2の方法で行った結果は表3の如くである。このうち1, 3, 5, 6は型の如く全血にS.K. を重層する方法であるが、ばらつきが多くいわゆる20 minutes test end point は決め難い。およそS.K. 30単位の辺りかと考えられる。一方2, 7は全血とS.K. を最初に十分混合した場合で、この場合はごく少量で目的

表2 Dose test 実施方法

- (1) SK : 50, 100, 150, 200, 250, 500 u./ml
- (2) Plasma : 人血漿を磷酸緩衝液で20倍に希釈
- (1), (2) を 2 : 1 の割合で混ぜ、30分室温に置く
- 血 液 1ml. } 37°C に incubate し Lee-white
- 上記混合液 0.3ml. } に準じて全血溶解時間を はか

この時、血液1ml.に対してSKは夫々10, 20, 30, 40, 50, 100単位入っている。

表3 Dose test

Dog No.	SK					
	100 (u)	50	40	30	20	10
1	no clot	4 (min)	11	20	over 120	over 150
3	8	17	14	11	13	14
5	no clot	15	13	15	16	22
6	no clot	12	13	56	16	110
4	60	60	over 120	over 120	over 120	over 120
2	no clot	5	no clot	no clot	no clot	no clot
7	no clot	no clot	no clot	8 ?	no clot	12 ?

を達し得る。しかしこの Dose test は in vivo と in vitro で可成り条件が異なり、data のばらつきが多く、手技によつては No. 4 の如き値にもなること、また Crowell の論文も吉田の Small Dosage とほぼ同量使っている。などにより、使用量は吉田の述べる Small Dosage に準じて行なつた。即ち、S.K. の投与量、投与方法は表 4 の通りである。尚この group は S.K. を使用する以外の冷却方法は全て従前通りとした。

表 4 S. K. 投与方法

SMALL DOSAGE

SK 30~40 units } × 全血量
人血漿 0.005 ml }

これを Initial Dose (I.D.) とし、その投与方法は
下記の通り (5% 糖液で希釈し、点滴静注)

I.D.	I.D.	I.D.
冷却	血流停止	復 温

i. e. I. D. × 2 or 3

また線溶療法と抗凝固剤の併用について一言付記する。周知の如く、線溶療法に際しては抗凝固剤を併用する。これは、血管内で凝血の再成されるのを防ぐためと、一方では線溶が凝固能を亢進させることがあるため、とされている。Kaulla⁵⁷⁾ は 1, 5, 25, 125, 525 $\mu\text{g/ml}$ のヘパリンを用いて線溶系に対するヘパリンの影響を検討し、アルブミンの存在下で、ヘパリン 125, 525 $\mu\text{g/ml}$ は線溶能を低下させ、低濃度 (5 $\mu\text{g/ml}$) は線溶能を高めると述べている。本実験では、体外循環を行うため既にヘパリンを使用しており、その上に S. K. 療法を試みるわけであるが、逆に S.K. 使用の側からみてこのヘパリンの量 (全身には 2 mg/kg で heparinisa-

tion, 回路には 2 mg/100ml) が妥当かどうかとも考慮せねばならないが、これは上記からみても適当であると思われる。従つて S.K. を使用するに当つて、更にヘパリンを加えたりなどする必要は認めなかつた。

第3節 実験結果

上記の方法で 7 例について実験した結果は表 5 に示す通りである。7 例中 1 例死亡 (死亡率 14%) で実験成績は著しく改善された。しかしこの際、可成りの出血傾向を認めた。即ち、臨床的には、個体差があるが oozing の傾向を示し、検査結果では、当然のことながら殊に線溶能の亢進による出血傾向を認め、Euglobulin 溶解時間の変動は図 15 に示す如くである。

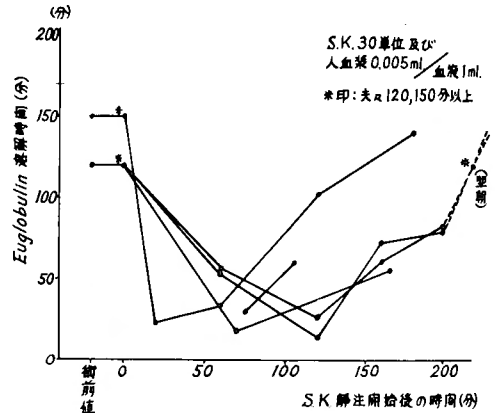


図 15 S.K. による線溶能活性化に際しての Euglobulin 溶解時間の変化

第4節 考察

一般的に線溶能の亢進は、麻酔、手術 (殊に肺、前立腺等)、前立腺癌、子宮内胎児死、出血性ショック、

表 5 S. K. による線溶能活性化

犬番号	体 重 (kg)	性	最 低 脳 温 (C)	灌流時間 (分)	S.K. ($\times 10^4$ 単位)	ヘ パ リ ン (mg)	出血傾向	結 果
35	7.9	早	22.5 (左)	14	2 \times 2	回 路 10	±	生
36	7.7	♂	20.0 (左)	15	2 \times 3	回 路 10	±	生
37	7.2	早	18.2 (左)	14	2 \times 3	全 回 身 路 15 4	+	生
38	9.8	♂	18.3 (左)	20	3 \times 3	全 回 身 路 20 5	+	生
39	8.8	早	22.6 (右)	25	2 \times 3	全 回 身 路 18 7	+	生
40	9.0	♂	21.2 (右)	20	2 \times 2	全 回 身 路 18 5	+	生
41	7.9	♂	26.2 (左)	17	2 \times 3	全 回 身 路 16 5	+	死

アノキシア等の際に認められ、又種々のアレルギー症状の際にも発現すると云われている。人工心肺、低体温に伴う後出血の原因として、この線溶能の亢進も挙げられている。そしてその理由についても種々の角度から検討されている。先ず生体外の因子即ち回路に起因するものから挙げると、血液の回路内通過に際して、血小板をはじめとして凝固因子が活性化され、従って凝固能が亢進し血栓を形成、これが灌流領域の血管につまり、これに対する生体の防御反応として線溶現象が発現する場合、又、上記過程で血栓形成の形でなくフィブリンが析出する場合、回路の滅菌、洗浄が不完全なために pyrogen が生体内に入ったり、また灌流により破壊された白血球からヒスタミンが出る場合、等が挙げられている。更に直接生体内にその原因を求めたものとしては、上記微細血栓以外に、体外循環・低体温に際して intravascular coagulation 及び intravascular aggregation が起りこれに対して線溶現象が発現する場合が考えられ、又 Crowell¹⁵⁾ は（これは normothermia の場合であるが）、脳血流を停止した場合、当然 CO₂、乳酸その他の有機酸が増加して pH は低下する。pH が低下すると細胞に接する毛細管内に凝血が形成され、血流を再開した場合にも、この微小血栓のために該部に血流を認めず死に到ると考えている。そして、この対策として S.K. による線溶能活性化を試みた（既述）。Kaulla⁵⁴⁾ は、人工心肺に際して低流量灌流及び pH の低下と線溶能亢進は密接な関係があり、両者は夫々線溶能を高め、pH の低下は（そのみでは線溶を発現させないが）線溶能亢進の程度及び持続を強増させると述べ、また Connolly¹³⁾ は、外傷を受けた組織から出る activator が線溶能を亢進させると考えている。その他、ヘパリンの量と線溶の関連が述べられ、またプロタミンは in vitro でも in vivo でも線溶能を高めるとも云われている。

本実験に於いて、微小血栓形成、溶解、血流等を直接法で確かめることは困難であり、また間接法を用いて裏付けることも出来なかつたが、S.K. の使用が微細循環の改善に役立つと考えられる。

しかしヘパリン、S.K. を併用すれば、既述の如く可成りの出血傾向が現われることは否めない。本実験の当初の目標は bloodless craniotomy 乃至は craniotomy under controlled bleeding ということであつた。brain cooling そして total occlusion をしても、ヘパリン、S.K. を併用すれば、頸部手術創から、また少なくとも脳血流再開後ヘパリン中和の完了するまで頭部手術創か

らの出血が増すことは避けられない。又術後 Ipsilon の使用も考えねばならない。更に S.K. に対して、S.K.-antibody, inhibitor には個体差が大きく、このことは出血傾向にも個体差が考えられ、また厳密には、個々の例に Dose Test を行なつた上での使用が必要となる。即ち、線溶能活性化を併用する方法は、選択的脳灌流冷却法を改善する際の一つの過激な方法であり、この方法で得たヒントにより、S.K. を用いず他の方法で微細循環の改善をはからねばならないと考えた。

第3章 微細循環の改善に就いて

第1節 小 序

ここで今迄の実験結果に、他のいくつかの文献的考察を加えて検討する。

1) 既述の如く、低体温体外循環に際して持続的に血流を停止することは、血流動態よりみて不利であり、これが術後成績を低下させた大きな原因と考えられる。

2) 前章の S.K. を用いる方法により死亡率は減少した。これは S.K. を加え線溶能を活性化させることにより、脳灌流冷却及び血流停止の際の微細循環を改善させるのに有効であつたと考えられる。

3) 冷却後、血流遮断が確実に保てず leakage のため復温の早い場合、死亡率が高くなるとは限らない（但し paradoxical rewarming の場合は除外）。

4) あらかじめ全身の hemodilution を行ない、ヘマトクリット値を術前の 75~85% まで下げ、その上で灌流した場合、成績が向上した。

5) 生存例のうち、血流遮断、低温維持の時間が長く且つ確実な例ほど、術後神経学的臨床所見（呼吸、諸反射、意識、歩行状態等）の回復がおそく、可逆性とは云え脳損傷の存在を思わせた。

6) しかし一方、同様に低温維持期間を長くしても、血流の完全遮断にとらわれず、持続的或いは間歇的低流量灌流を行なつた場合には、術後臨床所見の回復が早く、また死亡率も減少した。

7) 超低体温に際して intravascular aggregation = sludging が問題になることは、既に報告されている^{9) 37) 55)}。

8) S.K. による線溶能活性化の項で引用した Crowell の論文で（これは常温での循環停止の実験であるが）、Lock 氏液による cerebral wash out を併用して好成績を得ている。

9) 体外循環に伴う血球破壊の観点からみても、血

液の稀釈は、この血球の破壊に対して保護的に働くといわれる。

10) 血液の粘稠度は温度の下降と共に増加し、体温が1℃低下する毎に5%ずつ増加する。15℃では37℃の時の2倍になる。或いは10℃で常温時の約3倍になる⁵⁸⁾等といわれる。またこの血液粘稠度の変化は主に血球成分によるとされ、低体温に際してヘマトクリット値が増加するためであるといわれる³⁶⁾。

これらの事実を併せて考えて (1) 全血のみでの灌流は好ましくない。殊に (2) 脳血管内に全血のみが入っている状態で、一定時間血流を停止するのは好ましくない、と結論した。

ここで血液の稀釈という問題がでる。この場合、稀釈の方法、稀釈液の量・質について検討しなければならない。

稀釈の方法には (1) 体外循環回路を血液以外の液体で prime し、これであらかじめ全身の血液を稀釈しておき、この稀釈した血液で脳灌流を行なう方法、(2) 回路の途中に reservoir をおき、冷却中にこの reservoir から稀釈液を吸い上げて流入血液を稀釈する方法などがある。(1)の方法については、本法では首から下の体温は29℃以下には下げないのが特徴であるから、当然全身血液の稀釈にも限度がある。青柳によれば、ヘマトクリット値で術前値の75%迄の稀釈は安全とされているので、これに順じてあらかじめ全身血液を稀釈する。(2)については、reservoir から回路内に入れる稀釈液の量が多くなれば当然 hypervolemia となり、血圧が上昇し、従つて leakage が多くなり低温維持が困難となる。これを防ぐと思えば、一方で血圧と対比しながら適宜脱血を行なわねばならない。又、全身血液の過度の稀釈の危険性もある。そこで、次の二法を併用した。(1) あらかじめ全身血液をヘマトクリット値で術前値の75~85%まで稀釈する方法に加えて(2)血液稀釈が最も必要なのは、冷却後血流停止の時期であると考えられるから、冷却終了直後即ち脳血流遮断の直前に脳血管内血液を稀釈ないし wash out するのが最良の方法であると考えた。

また、既述の様に、脳低温維持期間に脳血流の完全遮断にとらわれず、間歇的なし持続的に低流量灌流を行なうことは、上記観点からみても有効である。

第2節 実験方法及び実験結果

稀釈液としては先ず生理的食塩水を用いる。具体的には、全身血液稀釈液については、実験犬の体重に応じて回路容量を決め、回路に生理的食塩水を満たし、

回路の inlet, outlet tube を一側総頸動脈に挿入、約1分間ポンプを廻すことにより、体内と回路がほぼ同じ程度に稀釈された血液になる。cerebral wash out については、脳が目的温度に冷却された時ポンプを止め、その直後引き続いて図1の exchange infusion と記した三方活栓から冷却した生理的食塩水約150mlを注入する。この場合注入圧は全身血圧よりやや高くし、所要時間は1.5~2分とする。

この方法で9匹の犬について試みた結果は表6に示した通りである。No. 53は術後、痛覚反射、眼瞼反射、瞳孔対光反射は認めたが昏睡のまま死亡、No. 65は当日夜、上記反射は勿論、眼も開き、前肢を立て吠える状態にまでなり、神経学的にはほぼ完全に回復しながら死亡した。生存率も高まり、また cooling としての内容もはるかに改善された。

尚、本章に用いた方法に際しての出血傾向を5例について検討したが、第1章の場合と殆んど同じ傾向を示した。即ち、冷却期から復温期の前半にかけて、軽度の出血傾向は否定し得ないが、後出血の危険性は認めなかつた。また頸静脈血では各因子の減少が著しいが、これは生理的食塩水による wash out により稀釈された為であり、回路等で因子が消耗したためとは考えられない。

次いで稀釈液の質の問題として、稀釈液に先ず要求されるのは anti-sludging effect である。この点からは二、三反対意見もあるが、低分子量デキストラン(似下 L. M. W. D. と略す)が最良とする意見が多い。L. M. W. D. に antisludging effect を認めたのは Gelin, Long³⁷⁾らに始まる。L. M. W. D. は平均分子量約4万で、これは血液の粘稠度を減少させ、intravascular aggregation を減少させることにより微細循環を改善する⁶⁾、その作用機序は、赤血球の electronegativity を増加させ、血球相互の反攪力を増すためである⁶⁾³⁷⁾、と説明されている。また antigenicity がない、血液凝固の障害を来さない、血球の破壊を減少させる、滲透圧の高いことは浮腫の防止に有効である、等と記されている。しかし一方、出血傾向を指摘する意見、又その使用量に限度があるとする考えもあり、滲透圧、粘稠度が高いことは一考を要すると思われる。これらの点を考慮して、等量の生理的食塩水で倍に稀釈した L. M. W. D. を作り、これを回路の prime 及び cerebral wash out に用いて試みた結果は表7の通りである。表にみる如く L. M. W. D. を用いる以外に他の方法を併用した例もある。例数が少なく、またこれらの予後が L. M.

表6 Hemodilution & Cerebral wash out

大番号	体 重 (kg)	性	最低脳温 (°C)	最低直腸温 (°C)	灌 流 時 間 (分)	血流遮断 (分)	結 果
50	9.0	早	16.9	27.0	18	30	生
51	8.0	早	19.2	26.5	14+6	45	生
53	10.2	♂	18.1	27.1	15	30	死 (16時間後昏睡のまま)
54	10.0	♂	20.9	30.1	13	29	生
55	12.7	♂	20.6	30.7	19+3	19	生
56	10.0	♂	19.2	30.3	14+4	22	生
65	6.3	早	23.5	26.8	19+10	20	死 (12時間後、神経学的には一旦恢復)
67	8.1	早	20.0	30.1	23+8	29	生
68	8.2	♂	20.6	29.5	14+4	40	生

表7 L. M. W. D. 使用 例

No.	Body weight (kg)	Sex	Perfusion Time Combined Method	Lowest Brain Temp. (°C)	Fate	Note
57	13.0	♂	15+15 (min)	24.4	died after 4 hrs	
64	8.4	♂	intermittent	20.4	died after 11 hrs	neurologically survived
65	6.3	早	19+10 wash out	23.5	died after 12 hrs	neurologically survived
66	8.7	♂	intermittent, wash out	18.3	died after 4 hrs 30 min	compact hematoma 12×14×23mm

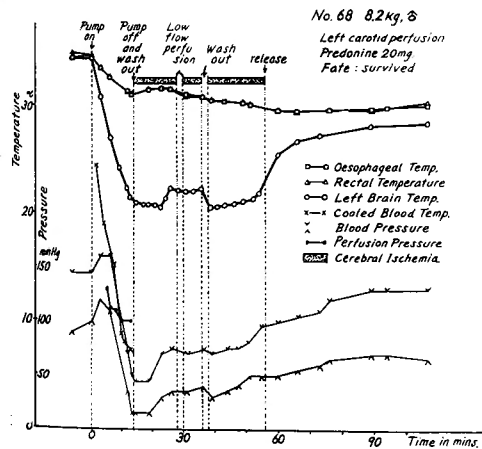


図16 第3章の方法による1例

W.D.のみに左右されたとは決め難いが、成績は悪い。殊に第4例 (No. 66) は、16分間灌流冷却を行ないその後間歇的灌流 (9分、4分) 及び wash out を併用した例であるが、術後4時間半で死亡し、剖検により、灌流側脳実質内に巨大な compact hematoma (12×14

×23mm) を認め、また灌流側半球の浮腫、くも膜下出血を伴っていた。embolie によるものかと考えたが更にその原因については決し難く、全く悲観的であった。

一方、プレドニンをを用いた4例は全例生存した。即ち約2 mg/kg のプレドニンを、術前・冷却直後・復温期の3回に分割注射する方法を試みた結果、全例術後順調に恢復し、長期生存を得た。

第4章 考 察

Brain cooling を目的として、低体温下に脳血流遮断を行う試みは既に可成り発表されている。全身低体温による方法も含め、体外循環を用いる方法としてA-A shunt には carotico-carotid shunt, femoral-carotid shunt があり、V-A shunt には jugular-carotid shunt, femoral-carotid shunt, Vena cava-aortic shunt があげられ、また体外循環を用いない方法として脳室灌流法、脳局所冷却法等がある。本法は、既述の通り、長所としては体幹、四肢の体温をあまり下げず、従つて cardiac

complications を主とした全身への影響を最小限度にとどめ得ること、A-A shunt で oxygenator を用いないため、回路が簡単でその容量が少なく、このことは操作が比較的簡単で、回路による血球の破壊、凝固因子の変動等の影響が少なく、また回路に prime するための新鮮血を用意する煩わしさが少ない等があげられる。更に、脳温を極度に下げず、脳血流の完全遮断にとらわれず、間歇的なし持続的低流量灌流を用いることにより、時間的制約なく、より安全に craniotomy under controlled bleeding を行い得る。一方、欠点としては、ヘパリンを用いねばならないこと、頸部を切開して動脈を露出し、煩雑な操作をする必要があること等がある。しかし、この回路の構造が簡単なことは、全身体外循環に比較すればそれだけ生体への影響は少いが、本実験からは、体外循環により超低体温法を行い、即ち血液冷却超低体温法を行い、その上で血流遮断をすることは、現段階ではその安全性に限度があると考えた。

血液冷却超低体温法に於いて、先ず問題とされるのは血液性状の変動である。これには一方では出血傾向及び血球の破壊、そして他方では intravascular coagulation, intravascular aggregation その他による血流阻害の問題がある。出血傾向は表面冷却法のみでも認められ、体外循環、超低体温法を行うことにより、各因子の変動はより複雑となる。回路で活性化された凝固因子は microthrombi を形成し、灌流領域に於いて microembolie 更には microinfarction 形成の危険性を伴い、そしてそれだけ凝固因子が減少することは、線溶能の亢進と相まって、他方では出血傾向を助長する。このように出血傾向及び intravascular clotting という相反する二面が問題になる。また出血傾向は復温期ないしその後認められるという意見が多いが、逆に、復温期には凝固能の亢進を認めるという考えも一部⁵⁵⁾にある。

血流阻害を来すすい一つの問題として intravascular aggregation がある。これは凝固因子の変動とは別の観点で考えねばならず、殊に超低体温法に血流停止を併用する場合に問題とされる。この aggregation は 28°C ではじまり、15°C 以下になるとより高度となり、毛細管内での血流を阻害し、細動静脈間の短絡が開いて真の毛細管は素通りする¹⁰⁾と述べられている。即ち毛細管、細動脈、細静脈に凝集した血球のため、灌流量は保たれていても、真の毛細管領域には血流を認めない。しかし、この Bond の論文は腸間膜につい

て検討したものであり、脳においては毛細血管の構造は異なると云われ、細動静脈間の短絡は認められないとも云われる。何れにしても、この場合微細血栓形成の場合と同様に microinfarction の危険性があることは云うまでもない。

体外循環低温法に於ける血行動態の問題としてはその他に、冷却による粘稠度及びヘマトクリット値の増加、末梢血管抵抗の増加、プーリングが挙げられる。粘稠度の増加は低温に伴うヘマトクリット値の増加とも直接関連し、血液の稀釈により減少せしめ得ると考えた。末梢血管抵抗の増加は、粘稠度及びヘマトクリット値の増加とも関連するが、低温に伴う末梢血管の収縮が大きな要素である。そして復温期には arterial constriction より venous constriction の方が長く存在する傾向にあり、毛細管圧が透過圧より高くなるといわれ³⁶⁾、従つてヘマトクリット値の増加を来とし、更に浮腫の危険性を招来する。本法に於いては末梢血管抵抗の増加は冷却の初期 (30~25°C まで) に認められ、更に冷却がすすむにつれて次第に低下したが、これは比較的急速な冷却により脳血管が拡張した為かとも考えられる。こうしたヘマトクリット値、粘稠度の増加、末梢血管の収縮による末梢血管抵抗の増加に対しては、血液の稀釈、適正な冷却速度、灌流量・灌流圧の過度の増加の防止が必要であると考えた。プーリングについては、本法がいわゆる closed circuit を用いた局所灌流法であるため、特別問題とはならない。

一方、これら血液凝固因子の変動、血行動態殊に microcirculation の障害の他に、冷却そのものによる脳損傷の有無及び血流停止時間との関係についても検討しなければならない。選択的脳灌流冷却法で血流停止を行つた場合の障害として、12~14°C で motor ataxia, marked konfusion が認められ⁴⁵⁾、組織学的には Purkinje 細胞の変化が大きいと述べられ、また臨床的に異常は認めなくても組織学的に変化を来している場合もあると云われる。また全身超低体温法の場合では、Björk⁸⁾ は 5.8~16°C で灌流し 37~70 分間血流を停止した場合、5 人の子供に致命的な脳損傷を認め、Lesage³⁵⁾ は 10°C 以下で 1 時間血流を停止した場合、20 匹の犬のうち 4 匹が脳損傷により死亡したと報告、Connolly¹³⁾ は犬で平均 11°C に冷却し 1¼ 時間血流を止めた場合、臨床神経学的異常は認めなかったが、組織学的に demyelination, neuron の消失、Purkinje 細胞の減少などを認めたと述べ、また Miller⁴⁰⁾ は、45 分以

内の血流停止で認められた neuroglia, ganglion cell の変化、脳浮腫は可逆性であるが、60分の血流遮断では、強度の非可逆性の ganglion cell の変化を認めたと述べ、また脳血管抵抗の変化も、45分迄の血流停止では軽度であるが、60分以上の遮断では著明であつたと記している。

そして、こうした脳損傷の原因は極めて複雑で、必ずしも一元的には考えられないが、次の様な理由が挙げられている。即ち、低温そのものによる障害⁹⁾、血流遮断時間による⁴⁰⁾、灌流速度ないし灌流圧が不適当なため⁴³⁾⁴⁵⁾、脳酸素分圧低下に対する防御が不十分なため⁸⁾¹³⁾、いわゆる sludging による脳局所の ischemia のため⁸⁾⁹⁾³⁷⁾などと説明されている。一般的には、脳温低下に伴い脳組織酸素消費量も減少し、それだけ長時間の血流遮断に耐え得るわけであるが、しかし上述の如く、およそ12°C以下ではかえつて種々の原因による脳損傷が問題とされ、積極的にそれ以下の超低温を支持する理由も考えられない。本実験においては12~15°C以上を安全域とし、持続的ないし間歇的低流量灌流を用いることにより、また全身血液の稀釈及び血流遮断直前に脳血管内血液を生理的食塩水で displace することにより実験成績の向上を得た。

結 語

全身的侵襲を最少限度にとどめ、時間的制約なく bloodless craniotomy を行う試みとして、A-A shunt による脳灌流冷却法をえらび、犬を用いて、灌流量・灌流圧・leakage・脳温・血圧・冷却血液温・後出血の有無等について検討した。

1. 体外循環回路は、熱交換器・pump・bubble trap よりなり、oxygenator は含まず容量約200ml のものを用い、一側総頸動脈より導いた血液をこの回路で冷却し同側総頸動脈より灌流、他側総頸動脈・両側椎骨動脈の結紮を行うことにより脳を選択的に冷却した。全身血圧より5~10mmHg 高い灌流圧、8~10 ml/kg/min の灌流量を用い、平均17.6分で灌流側脳温は平均20°C に下降し、15~23°C の脳温を約30分間保持した。この場合、食道・直腸温はそれぞれ平均28.5°C、29.5°C に保った。

冷却・復温期を通じて出血傾向の有無を検討し、線溶能の亢進、フィブリノーゲン値の減少、血小板数の減少を主とした、血液凝固・線溶各因子の変動を認め、軽度の出血傾向は否定し得なかつたが、本法は臨床上十分使用可能であると考えた。

しかし生存率が極めて悪く、長期生存は18例中5例にとどまり、死因に関しては上記灌流諸条件及び出血傾向とは別に、intravascular clotting の危険性が考えられた。

2. その解決方法の一つとしてS.K.による線溶能の活性化を試みた。即ち、血液1ml に対して30~40単位のS.K.を用い7例について試み、6例の生存を得た。しかしS.K.の併用はヘパリンの使用と相まつて可成りの出血傾向をきたし、このことは当初の目標とも矛盾し、またその用量にも個体差が要求され、このまま臨床に応用することは困難である。

更に室温灌流のみの例、脳冷却後血流遮断を行わなかつた例及び leakage のため復温の早かつた例の生存率はそれぞれ2/4、4/5、4/6であり、このことから、血液冷却低体温法に於いて血流遮断を行うことにも問題があると考えた。

3. これらの問題点および超低体温法において問題とされるヘマトクリット値・粘稠度の増加、血液有形成分の破壊、intravascular clotting, intravascular aggregation 等を併せ考え、全血のみによる灌流、殊に脳血管内に全血が入つた状態で持続的に血流停止を行うことは microcirculation に対して有害であると考えた。従つて下記の変法を試みた。

1) 灌流に先立ち全身血液をヘマトクリット値で術前値の75~85%に稀釈し、この稀釈した血液で脳灌流冷却を行なう。

2) 脳アノキシアの指標としてポーラログラフ法による脳局所酸素分圧の測定を行ない脳血流の完全遮断にとられず、必要に応じて間歇的乃至持続的に極低流量灌流(1~3 ml/kg/min)を行なう方法(青柳)を用いる。

3) 持続的に脳血流遮断を行なう場合には、血流遮断直前即ち冷却終了直後に、冷却した生理的食塩水による脳血管内血液の wash out を行なう。

9匹について試みた結果7例の生存を得、死亡2例のうち1例は、神経学的には一旦ほぼ完全に回復しながら術後12時間で死亡、他の1例は昏睡のまま16時間後に死亡した。何れも剖検では死因は確かめ得なかつた。

また、5例について血液凝固、線溶各因子の変動を検討したが、当初の方法による結果と殆んど同じ傾向を示し、後出血の危険性は否定し得た。

上記実験結果より、bloodless craniotomy を目的とした本法は、臨床上応用可能であると結論した。

執筆するに臨み御指導，御校閲を賜わった恩師半田肇教授に深甚なる謝意を表します。また御指導，御協力を頂いた本教室太田富雄博士及び青柳実学士に感謝します。

本論文の要旨は，第21回日本脳神経外科学会総会，第63回日本外科学会総会及び第95回近畿外科学会に於いて発表した。

文 献

- 1) Abe, K. : Experimental studies on bleeding diathesis not uncommonly accompanied with extracorporeal circulation. *Arch. Jap. Chir.*, **31** : 431, 1962.
- 2) Aovagi, M. : Differential cooling of the brain associated with artificial systemic hemodilution and with sustained hypothermic cerebral perfusion at extremely low rate of flow. in press.
- 3) 浅野献一：直視下心臓内手術の研究。特に選択的脳灌流冷却法について。第2編 選択的脳灌流冷却法の臨床応用例。日外会誌，**56** : 1150, 昭30.
- 4) Astrup, T. and Müllertz, S. : The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem. Biophys.*, **40** : 346, 1952.
- 5) Bendandi, G. and Galletti, G. : Temperature distribution in the brain during profound selective cooling and anoxia of the central nervous system. *J. Cardiovasc. Surg.*, **4** : 65, 1963.
- 6) Bernstein, E. F. and Evans, R. L. : Low molecular weight dextran. *J. A. M. A.*, **174** : 1417, 1960.
- 7) Bernstein, E. F. et al : Effect of low molecular weight dextran on red blood cell change during clinical extracorporeal circulation. *Circulation*, **27** : 816, 1963.
- 8) Björk, V. O. and Hultguist, G. : Brain damage in children after deep hypothermia for open-heart surgery. *Thorax*, **15** : 284, 1960.
- 9) Björk, V. O. and Holmdahl, M. H. : The oxygen consumption in man under deep hypothermia and the safe period of circulatory arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **42** : 392, 1961.
- 10) Bond, T. P., Derrick, J. R. and Guest, M. M. : Microcirculation during hypothermia. *Arch. Surg.*, **89** : 887, 1964.
- 11) Brown, I. W. and Smith, W. W. : Hematologic problems associated with the use of extracorporeal circulation for cardiovascular surgery. *Ann. Int. Med.*, **49** : 1035, 1958.
- 12) Connolly, J. E., Boyd, R. J. and Calvin, J. W. : The protective effect of hypothermia in cerebral ischemia : Experimental and clinical application by selective brain cooling in the human. *Surgery*, **52** : 15, 1962.
- 13) Connolly, J. E. et al. : Bloodless surgery by means of profound hypothermia and circulatory arrest. Effect on brain and heart. *Ann. Surg.*, **162** : 724, 1965.
- 14) Cooley, D. A., Beall, A. C. and Grondin, P. : Open-heart operations with disposable oxygenator, 5 per cent dextrose prime, and normothermia. *Surgery*, **52** : 713, 1962.
- 15) Crowell, J. W. and Smith, E. E. : Effect of fibrinolytic activation on survival and cerebral damage following periods of circulatory arrest. *Am. J. Physiol.*, **186** : 283, 1956.
- 16) De Morais, D. J. et al. : Hemodilution on extracorporeal circulation using plasma and dextran (Macrodex) as diluents. *J. cardiovasc. Surg.*, **4** : 36, 1963.
- 17) Dewall, R. A., Long, D. M., Gemmill, S. T. and Lillehei, C. W. : Certain blood changes in patients undergoing extracorporeal circulation. *J. Thoracic Surg.*, **37** : 325, 1959.
- 18) Drake, C.G. et al. : The use of extracorporeal circulation and profound hypothermia in the treatment of ruptured intracranial aneurysm. *J. Neurosurg.*, **21** : 575, 1964.
- 19) Drew, C. E., Keen, G. and Benazon, D. B. : Profound hypothermia. *Lancet*, **1** : 745, 1959.
- 20) Egerton, N., Egerton, W. S. and Kay, J. H. : Neurologic changes following profound hypothermia. *Ann. Surg.*, **157** : 366, 1963.
- 21) Gans, H. : Thrombosis and Thrombolysis. *S. G. O.*, **113** : 513, 1961.
- 22) Gans, H., Lillehei, C. W. and Krivit, W. : Problems in hemostasis during open-heart surgery : I. On the release of plasminogen activator.

- Ann. Surg., **154** : 915, 1961.
- 23) Gans, H. and Krivit, W. : Problems in hemostasis during open-heart surgery : III. Epsilon amino caproic acid as an inhibitor of plasminogen activator activity. Ann. Surg., **155** : 268, 1962.
- 24) Gans, H. and Krivit, W. : Problems in hemostasis during open-heart surgery : IV. On the changes in the blood clotting mechanism during cardiopulmonary bypass procedures. Ann. Surg., **155** : 353, 1962.
- 25) Gans, H. and Krivit, W. : Problems in hemostasis during and after open-heart surgery : VI. All-over changes in blood coagulation mechanism. J.A.M.A., **179** : 145, 1962.
- 26) 半田 肇 : 極低体温法に対する討論. 第23回日本脳神経外科学会総会, 1964.
- 27) Hartert, H. : Blutgerinnungsstudien mit Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin. Wschr., **26** : 577, 1948.
- 28) 林 文彦 : 脳神経外科に於ける脳冷却の実験的研究. 超低温の脳に及ぼす影響及び選択的脳灌流冷却法の応用に関する実験的研究. 日外会誌, **60** : 962, 1960.
- 29) Jensen, J. M. and Parkins, W. M. : Brain tolerance to differential hypothermia and circulatory occlusion. Fed. Proc., **13** : 75, 1954.
- 30) Karlsberg, P. and Adams, J. E. : Value of hypothermia and arterial occlusion in the treatment of intracranial aneurysms. J. Neurosurg., **19** : 665, 1962.
- 31) Keen, G. and Gerbode, F. : Observations on the microcirculation during profound hypothermia. J. Thoracic Cardiovasc. Surg., **45** : 252, 1963.
- 32) 木本誠二 : 直視下手術, 脳灌流冷却法. 日本外科手術全書. **IV-1** : 46, 1955.
- 33) Kimoto, S., Sugie, S. and Asano, K. : Open heart surgery under direct vision with the aid of brain-cooling by irrigation. Surgery, **39** : 592, 1956.
- 34) 工藤達之 : 極低体温法. 第23回日本脳神経外科学会総会講演, 1964.
- 35) Lesage, M. A. et al. : Experimental studies on profound hypothermia induced and reverted with a pump oxygenator. Ann. Surg., **156** : 831, 1962.
- 36) Lewis, F. J. : Hypothermia. S. G. O., **113** : 307, 1961.
- 37) Long, D. M. et al. : The use of low molecular weight dextran and serum albumin as plasma expanders in extracorporeal circulation. Surgery, **50** : 12, 1961.
- 38) Loughheed, W. M. and Kahn, D. S. : Circumvention of anoxia during arrest of cerebral circulation for intracranial surgery. J. Neurosurg., **12** : 226, 1955.
- 39) Lourie, H. et al. : Observations on selective brain cooling in dogs. Arch. Neurol., **3** : 163, 1960.
- 40) Miller, D. R., Hallaba, M.A.S. and Steegmann, A. T. : Effect of profound hypothermia with circulatory arrest in dogs. Special reference to changes in cerebrovascular permeability. Ann. Surg., **161** : 272, 1965.
- 41) Müllertz, S. : The estimation of plasmin and trypsin by means of the plate method. Acta Physiol. Scand., **25** : 93, 1952.
- 42) Müllertz, S. : Fibrinolytic and fibrinogenolytic methods for estimating plasmin and trypsin. Acta Physiol. Scand., **26** : 174, 1952.
- 43) Neville, W. E. et al. : Profound hypothermia and complete circulation interruption. Arch. Surg., **82** : 108, 1961.
- 44) Ohta, T., Sagarminaga, J. and Baldwin, M. : Extracorporeal circulation in neurosurgery : Profound hypotension under differential cooling of the brain. Personal communication.
- 45) Parkins, W. M., Jensen, J. M. and Vars, H. M. : Brain cooling in the prevention of brain damage during periods of circulatory occlusion in dogs. Ann. Surg., **140** : 284, 1954.
- 46) Patterson, R. H. and Ray, B. S. : Profound hypothermia for intracranial surgery : Laboratory and clinical experiences with extracorporeal circulation by peripheral cannulation. Ann. Surg., **156** : 377, 1962.
- 47) Rehder, K. : Physiologic studies following pro-

- found hypothermia and circulatory arrest for treatment of intracranial aneurysm. *Ann. Surg.*, **156** : 882, 1962.
- 48) Rosomoff, H. L. and Holaday, D. A. : Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am. J. Physiol.*, **179** : 85, 1954.
 - 49) Rosomoff, H. L. and Gilbert, R. : Brain volume and cerebrospinal fluid pressure during hypothermia. *Am. J. Physiol.*, **183** : 19, 1955.
 - 50) Rush, B. F. et al. : Effects of total circulatory standstill in profound hypothermia. *Surgery*, **50** : 40, 1961.
 - 51) Sherry, S., Fletcher, A. P. and Alkjaersig, N. : Fibrinolysis and fibrinolytic activation in man. *Physiol. Review*, **39** : 343, 1959.
 - 52) Smith, M. C. and Adams, J. E. : Occlusion of the blood supply to the brain of the goat. *J. Neurosurg.*, **20** : 46, 1963.
 - 53) Stefanini, M. and Dameshek, W. W. : The hemorrhagic disorders. New York, Grune and Stratton, 1955.
 - 54) von Kaulla, K. N. and Swan, H. : Clotting deviations in man during cardiac bypass : Fibrinolysis and circulating anticoagulant. *J. Thoracic Surg.*, **36** : 519, 1958.
 - 55) von Kaulla, K. N. and Swan, H. : Clotting deviations in man associated with open-heart surgery during hypothermia. *J. Thoracic Surg.*, **36** : 857, 1958.
 - 56) von Kaulla, K. N. and Schultz, R. L. : Methods for the evaluation of human fibrinolysis : Studies with two combined technics. *Am. J. Clin. Path.*, **29** : 104, 1958.
 - 57) von Kaulla, K. N. and McDonald, T. S. : The effect of heparin on components of the human fibrinolytic system. *Blood*, **13** : 811, 1958.
 - 58) White, R. J. and Donald, D. E. : Selective hypothermic perfusion and circulatory arrest. *Arch. Surg.*, **84** : 292, 1962.
 - 59) Woodhall, B. and Reynolds, D. H. : Localized cerebral hypothermia. *Proc. Soc. Exp. Med.*, **97** : 194, 1958.
 - 60) Woodhall, B. et al. : The physiologic and pathologic effect of localized cerebral hypothermia. *Ann. Surg.*, **147** : 673, 1958.
 - 61) Woodhall, B. et al. : Craniotomy under conditions of Quinidine-protected cardioplegia and profound hypothermia. *Ann. Surg.*, **152** : 37, 1960.
 - 62) Yoshida, K. : Experimental studies on the production and treatment of the carotid thrombosis in dogs. Especially on the application of fibrinolytic treatment. *Arch. Jap. Chir.*, **33** : 502, 1964.